

Title	A Synergistic Increase in Transplantable Peripheral Blood Stem Cells in Mice by Co-Administration of Recombinant Human Interleukin 6 and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor
Author(s)	鈴木, 秀樹
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42788">https://hdl.handle.net/11094/42788</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	鈴 木 秀 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 7 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 10 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	A SYNERGISTIC INCREASE IN TRANSPLANTABLE PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS IN MICE BY CO-ADMINISTRATION OF RE- COMBINANT HUMAN INTERLEUKIN 6 AND RECOMBINANT HU- MAN GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR (rhIL-6 と rhG-CSF の併用投与による末梢血幹細胞増幅効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平 野 俊 夫  (副査) 教 授 審 良 静 男    教 授 金 倉 讓

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

血液疾患や癌に対する根治療法として、骨髄移植に比較し幹細胞採取が容易な末梢血幹細胞移植が注目されている。末梢血幹細胞を増加させる薬剤としてG-CSFが知られているが、IL-6が末梢血幹細胞数に与える効果は未だ検討されていない。そこでマウスに対し、rhIL-6あるいはrhG-CSFの単独投与及びそれらの併用投与を行い、末梢血幹細胞の動態及びその造血系再構築能について検討した。また、癌・白血病患者への自家末梢血幹細胞移植を想定して、血球減少からの回復期での投与効果を検討した。最後に臨床応用を想定しカニクイザルに対する投与効果を検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

正常マウス (C57BL/6、♀) に対する rhIL-6 ( $10 \mu\text{g/day}$ ) と rhG-CSF ( $0.35 \mu\text{g/day}$ ) の併用投与により末梢血中の造血前駆細胞 (CFU-GM) 数が相乗的に増加した。rhIL-6、rhG-CSF のそれぞれの14日間単独投与では末梢血中の CFU-GM 数はコントロールに比し、それぞれ46倍、170倍に増加し、併用投与では1600倍以上に著増した。末梢血中の CFU-S など、他の造血前駆細胞も rhIL-6、rhG-CSF の併用投与により同様に相乗的に増加した。また、致死量放射線 (10Gy) を照射した同系マウスに末梢血  $100 \mu\text{l}$  より得た単核球を移植し、その造血系再構築能を検討した。コントロール投与マウスの末梢血単核球移植では、全例2週間以内に死亡したが、rhIL-6 あるいは rhG-CSF 単独投与マウスの末梢血単核球移植ではそれぞれ31%、46%が100日以上生存した。さらに、併用投与マウスの末梢血単核球移植では92%が100日以上生存し、造血系再構築能のある幹細胞が末梢血中に増加していることが明らかとなった。

次に、カルボプラチン (CBDCA) 投与、あるいは放射線照射 (4.0Gy) による血球減少モデルマウスに対する rhIL-6 ( $10 \mu\text{g/day}$ ) と rhG-CSF ( $0.35 \mu\text{g/day}$ ) の併用投与を行った。CBDCA 投与後、血球数は減少し、その後正常レベルまで回復した。この回復期に末梢血中の CFU-GM 数は無処置レベルの3.8倍に上昇した。rhIL-6、rhG-CSF のそれぞれの単独投与により末梢血中の CFU-GM 数は無処置レベルの40倍、74倍に増加し (day14)、併用投与では1200倍にまで著増した。放射線照射モデルマウスにおいても同様の結果が得られた。本系で投与量の検討を行った結果、rhIL-6 単独投与では3、 $10 \mu\text{g/day}$  で、rhG-CSF との併用では、より低投与量の rhIL-6 投与 ( $1 \mu\text{g/day}$ ) から CFU-GM が有意に増加した。更に全身 (骨髄、脾臓、末梢血) の CFU-GM 数を検討した結果、サイトカイン投与は CFU-GM の分布を変えるだけでなく、全身の CFU-GM 数も増加させていることが示唆された。

最後にサルに対する投与効果を検討した。計10頭のカニクイザルに rhG-CSF (5  $\mu$ g/kg/day) を単独で5日間投与し、wash-outの期間を置いてから、rhIL-6 (0, 10, 20  $\mu$ g/kg/day) と rhG-CSF を併用して5日間投与した。末梢血中の全コロニー形成細胞は rhG-CSF 単独投与に比し併用投与でより早期に増加し、最大値は併用投与5日目で得られたが、投与を休止してから3日後まで高値を維持した。末梢血中の全コロニー形成細胞数の最大値は rhG-CSF 単独投与に比し平均で2.12倍 (1.38~3.35) まで増加した。その中でも特に、三血球に分化する能力を有する CFU-Mix は平均で3.62倍 (1.02~5.52) まで増加した。興味深いことに、rhG-CSF 単独投与に対しては低い反応性を示した個体も、併用投与により高い反応性を示した。rhG-CSF 反復投与群では有意な変化はなかった。

#### 〔総括〕

rhIL-6 投与は造血系再構築能を有する末梢血幹細胞を増幅させる事が明らかとなった。また、rhG-CSF との併用投与による相乗効果も認められ、末梢血幹細胞移植治療に有用であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

血液疾患や癌に対する治療法として、末梢血幹細胞移植が注目されている。末梢血幹細胞を増加させる薬剤として G-CSF が知られているが、IL-6 が末梢血幹細胞数に与える効果は未だ検討されていない。そこで申請者は正常マウスに対し、rhIL-6 あるいは rhG-CSF の単独投与及びそれらの併用投与を行い、末梢血幹細胞の動態について検討した。その結果、末梢血中の CFU-GM は rhIL-6、rhG-CSF のそれぞれの単独投与ではコントロール投与に比し、それぞれ46倍、170倍に増加し、併用投与では1600倍以上に相乗的に増加することを見出した。また、致死量放射線を照射した同系マウスに、併用投与したマウスの末梢血単核球を移植することにより、増加した CFU-GM が造血系再構築能を有する事を明かにした。更に、癌・白血病患者への自家末梢血幹細胞移植を想定した血球減少モデルマウス、臨床応用を想定したカニクイザルに対する投与効果も検討した。このように、申請者は rhIL-6 投与による末梢血幹細胞増幅効果を明かにした。また、rhG-CSF との併用投与による相乗効果も明らかにし、末梢血幹細胞移植治療に有用な情報を見出した。これらのことから、本研究の内容は学位の授与に値すると考えられる。